

BEST AVAILABLE COPY

PCT/JP2004/010701

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

28.07.2004

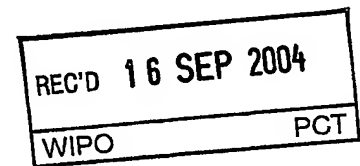
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 7月31日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-284055  
[ST. 10/C]: [JP2003-284055]

出 願 人  
Applicant(s): 独立行政法人理化学研究所  
株式会社ネクスト

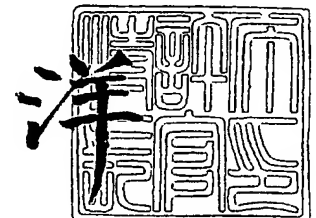


PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1 (a) OR (b)

2004年 9月 2日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特2004-3078828

【書類名】 特許願  
【整理番号】 P6888  
【提出日】 平成15年 7月31日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 G01N 1/00  
【発明者】  
    【住所又は居所】 埼玉県和光市広沢2番1号 理化学研究所内  
    【氏名】 山澤 建二  
【発明者】  
    【住所又は居所】 埼玉県和光市広沢2番1号 理化学研究所内  
    【氏名】 安齋 正博  
【発明者】  
    【住所又は居所】 埼玉県和光市広沢2番1号 理化学研究所内  
    【氏名】 横田 秀夫  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都渋谷区渋谷3-18-4 渋谷三丁目ビル7F 株式会社  
    ネクスト内  
    【氏名】 鈴木 茂樹  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000006792  
    【氏名又は名称】 理化学研究所  
【特許出願人】  
    【識別番号】 301032160  
    【氏名又は名称】 株式会社ネクスト  
【代理人】  
    【識別番号】 100097515  
    【住所又は居所】 東京都港区芝5丁目26番20号 建築会館4階 アサ国際特許  
    事務所  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 堀田 実  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 027018  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 図面 1  
    【物件名】 要約書 1  
    【包括委任状番号】 9600194

**【書類名】 特許請求の範囲****【請求項 1】**

a) 生体適合性を有しかつ水和反応で硬化する粉末骨材を平面状の粉末層に形成する粉末層形成ステップと、  
b) 該粉末層の一部に生体適合性を有する水溶液を噴射し、噴射部分を水和反応で硬化させる部分硬化ステップと、  
c) a) と b) のステップを繰り返して積層し、硬化部分が連結した所望の 3 次元構造の人工骨を成形する人工骨成形ステップと、  
を有することを特徴とする粉末積層法による人工骨成形方法。

**【請求項 2】**

前記粉末骨材は、磷酸カルシウム等の無機成分とその他の骨成分からなり、

前記水溶液は、水と水溶性の生体由来成分の混合液である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の粉末積層法による人工骨成形方法。

**【請求項 3】**

前記粉末骨材は、磷酸カルシウム等のカルシウム塩、ハイドロオキシアパタイト、人骨、動物骨、アルミナ、コラーゲン、またはこれらの混合物である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の粉末積層法による人工骨成形方法。

**【請求項 4】**

前記水溶液は、可溶性コラーゲン、プルテオグルカン、リンクプロテイン、酒石酸ナトリウム、PH 調整液、骨成長因子、フィブリン、PRP (血小板富加血清)、各種多糖類、アミノ酸ポリマー、またはこれらの混合物と水の混合液であることを特徴とする請求項 1 に記載の粉末積層法による人工骨成形方法。

**【請求項 5】**

液層で互いに反応して硬化反応を生じる 2 種以上の混合液を別々の容器に入れて複数のインクジェットノズルから噴射して噴射部分で混合し硬化させる、ことを特徴とする請求項 4 に記載の粉末積層法による人工骨成形方法。

**【請求項 6】**

請求項 4 の成分以外に人工骨の高分子成分の架橋反応や重合を高めるための成分は反応や重合を受ける生体成分と別容器に入れて異なるインクジェットノズルから噴射して目的箇所で混合する、ことを特徴とする請求項 4 に記載の粉末積層法による人工骨成形方法。

**【請求項 7】**

前記 c) のステップの後に、d) 圧力の変化を利用して、前記人工骨の内部に含まれる気体を排出し、水和反応により硬化部分を更に強化する人工骨強化ステップ、を有することを特徴とする請求項 1 に記載の粉末積層法による人工骨成形方法。

**【請求項 8】**

前記人工骨強化ステップの後、もしくは c) のステップの後に成形した人工骨を直接オートクレーブで高温高圧の水蒸気下で硬化反応の促進を行なう、ことを特徴とする請求項 1 または 7 に記載の粉末積層法による人工骨成形方法。

**【請求項 9】**

生体高分子を混合して成形した人工骨の生体高分子同士の反応あるいは他の成分との反応を起こさせるために、真空状態もしくは酸素を取り除いた雰囲気下で高温加熱処理する、ことを特徴とする粉末積層法による人工骨成形方法。

**【請求項 10】**

a) 対象とする骨を一定の方向に順次移動して、切断断面の 2 次元データを作成する 2 次元データ作成ステップと、  
b) 該 2 次元データから骨を構成する複数の組織別のラピッドプロトタイピング可能なデータを作成する組織別データ処理ステップと、  
c) ラピッドプロトタイピング装置を用いて複数の組織構造からなる人工骨を成形する人工骨成形ステップと、  
を有することを特徴とする粉末積層法による人工骨成形方法。

【請求項 1 1】

前記組織別のデータは、海綿骨、骨梁、管腔部、皮質骨から選択された複数のデータからなる、ことを特徴とする請求項 1 0 に記載の粉末積層法による人工骨成形方法。

## 【書類名】明細書

## 【発明の名称】粉末積層法による人工骨成形方法

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、粉末積層法による人工骨成形方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

ラピッドプロトタイピング (Rapid Prototyping) は、積層造形法とも呼ばれ、物体の断面形状を積層し、3次元物体を創成するものである。また、ラピッドプロトタイピングの一種であり、材料として粉末を用いる積層法 (粉末固着法) は、非特許文献1、2及び特許文献1～5に開示されている。

さらに、粉末積層法を用いて生体を構成する眼球、歯牙、骨等を人工的に成形する手段として、特許文献6～9が開示又は出願 (未公開) されている。

## 【0003】

特許文献6の「立体カラーコピー方法及び装置」 (未公開) は、試料を一定の方向に順次押し出して切断し、切断断面の2次元画像を撮像する試料断面撮像ステップ (A) と、2次元画像から試料の3次元内部構造を演算しこれをカラーラピッドプロトタイピング可能なデータに変換するデータ処理ステップ (B) と、カラーラピッドプロトタイピング装置を用いて立体カラー模型を製作する立体カラー模型製作ステップ (C) とを有するものである。

## 【0004】

特許文献7の "Mass production of dental restoration by solid free-form fabrication methods" は、(a) セラミック又は複合材料の層を形成し、(b) その層に結合剤を付加し、(c) (a) と (b) を多数回繰り返し替えし互いに結合された多数の層を形成して歯の補綴物の形状に成形し、(d) 成形した材料を補強して歯の補綴物を製造するものである。

## 【0005】

特許文献8の "Mass production of shells and models for dental restoration produced by solid free-form fabrication methods" は、(a) デジタルデータを用いて歯の補綴物のシェル形状を準備し、(b) ポリマー材の層を形成し、(c) (b) を多数回繰り返し替えし互いに結合された多数の層を形成してデジタルデータに基づくシェル形状を成形するものである。

## 【0006】

特許文献9の「人工骨成形方法」は、(a) 生体用粉末材料および液体材料を、噴射装置のノズル先端近傍まで異なる流路によって運ぶ工程、(b) 前記噴射装置のノズルから、前記生体用粉末材料および液体材料を固体表面に混合噴射し、前記固体表面に前記生体用粉末材料および液体材料の混合物を付着させることにより層を形成させる工程、および (c) 前記層にさらに前記生体用粉末材料および液体材料を混合噴射して前記混合物の付着面の積層を繰り返すことにより前記層を複数層重層させて骨の三次元構造物を立体形成させる工程、を含むものである。

## 【0007】

【非特許文献1】山澤、安齋、他、「カラーRP機による多色モデルの製作」、第19回ラピッドプロトタイピングシンポジウム、2000、PP. 63-65

【非特許文献2】山澤、安齋、他、「積層造形法による分子構造の実体化」

## 【0008】

【特許文献1】米国特許第5204055号明細書、"Three-dimensional printing techniques"

【特許文献2】米国特許第5902441号明細書、"Method of thr

ee dimensional printing”

【特許文献3】米国特許第6375874号明細書、“Method and apparatus for prototyping a three dimensional object”

【特許文献4】特開平9-324203号公報、「粉末積層法による三次元形状創成方法」

【特許文献5】特願2002-205825号明細書、「機能性材料の積層造形方法」、未公開

【特許文献6】特願2002-226859号明細書、「立体カラーコピー方法及び装置」、未公開

【特許文献7】米国特許第6322728号明細書、“Mass production of dental restoration by solid free-form fabrication methods”

【特許文献8】米国特許出願第20020064745号明細書、“Mass production of shells and models for dental restoration produced by solid free-form fabrication methods”

【特許文献9】特願2002-377836号明細書、「人工骨成形方法」、未公開

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

従来、人工骨はステンレス、チタン合金等の金属材料、耐摩耗性のプラスチック等から作られ骨置換術に使われてきた。これらの人工骨は機能不全の関節機能を代行するものであるが、金属材料や耐摩耗性プラスチックは、磨耗や腐食、膨潤等の経時変化を起こすため、長期間使用することができない問題点があった。

一方、近年、セラミックを型に入れて焼成し、あるいは焼成済みのブロックから削りだして対象とする骨と同形状の人工骨を作ることが可能になってきた。しかしこのような人工骨は、単に外観構造のみを同一にしたものであり、磨耗や腐食、膨潤等の経時変化は起こさないものの、生体適合性や吸収置換に関しては問題が残っていた。

【0010】

本発明は、かかる問題点を解決するために創案されたものである。すなわち、本発明の目的は、対象とする骨と同一形状を有し、かつ生体骨に類似の性質と成分を有し、骨置換術において移植可能な人工骨を成形することができる人工骨成形方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明によれば、a) 生体適合性を有しかつ水和反応で硬化する粉末骨材を平面状の粉末層に形成する粉末層形成ステップと、b) 該粉末層の一部に生体適合性を有する水溶液を噴射し、噴射部分を水和反応で硬化させる部分硬化ステップと、c) a) とb) のステップを繰り返して積層し、硬化部分が連結した所望の3次元構造の人工骨を成形する人工骨成形ステップと、を有することを特徴とする粉末積層法による人工骨成形方法が提供される。

【0012】

本発明の好ましい実施形態によれば、前記粉末骨材は、燐酸カルシウム等の無機成分とその他の骨成分からなり、前記水溶液は、水と水溶性の生体由来成分の混合液である。

【0013】

また、前記粉末骨材は、燐酸カルシウム等のカルシウム塩、ハイドロオキシアパタイト、人骨、動物骨、アルミナ、コラーゲン、またはこれらの混合物である。

【0014】

また、前記水溶液は、可溶性コラーゲン、プルテオグルカン、リンクプロテイン、酒石

酸ナトリウム、PH 調整液、骨成長因子、フィブリン、PRP（血小板富加血清）、各種多糖類、アミノ酸ポリマー、またはこれらの混合物と水の混合液である。

【0015】

さらに、液層で互いに反応して硬化反応を生じる2種以上の混合液を別々の容器に入れて複数のインクジェットノズルから噴射して噴射部分で混合し硬化させる。

また、上記成分以外に人工骨の高分子成分の架橋反応や重合を高めるための成分は反応や重合を受ける生体成分と別容器に入れて異なるインクジェットノズルから噴射して目的箇所混合する。

【0016】

また、前記c)のステップの後に、d)圧力の変化を利用して、前記人工骨の内部に含まれる気体を排出し、水和反応により硬化部分を更に強化する人工骨強化ステップ、を有する。

さらに前記人工骨強化ステップの後、もしくはc)のステップの後に成形した人工骨を直接オートクレーブで高温高圧の水蒸気下で硬化反応の促進を行なう。

また、生体高分子を混合して成形した人工骨の生体高分子同士の反応あるいは他の成分との反応を起こさせるために、真空状態もしくは酸素を取り除いた雰囲気下で高温加熱処理する、ことが好ましい。

【0017】

また本発明によれば、a)対象とする骨を一定の方向に順次移動して、切断断面の2次元データを作成する2次元データ作成ステップと、b)該2次元データから骨を構成する複数の組織別のラピッドプロトタイピング可能なデータを作成する組織別データ処理ステップと、c)ラピッドプロトタイピング装置を用いて複数の組織構造からなる人工骨を成形する人工骨成形ステップと、を有することを特徴とする粉末積層法による人工骨成形方法が提供される。

【0018】

前記組織別のデータは、海綿骨、骨梁、管腔部、皮質骨から選択された複数のデータからなる。

【発明の効果】

【0019】

上記本発明の方法によれば、生体適合性を有する骨材と水溶液のみを用いるので、生体骨に類似の性質と成分を有し、骨置換術において移植可能な人工骨を成形することができる。

また、人工骨強化ステップ及び必要によりオートクレーブで硬化反応を促進させるので、生体骨に匹敵する強度を持たせることができ、生体内で長期間使用することができる。

【0020】

さらに、対象とする骨に基づき、海綿骨、骨梁、管腔部、皮質骨から選択された複数のデータからなるラピッドプロトタイピング可能なデータを作成し、ラピッドプロトタイピング装置を用いて複数の組織構造からなる人工骨を成形するので、対象とする骨と同一形状を有し、かつ内部構造も類似した人工骨を製造することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

以下、本発明の好ましい実施形態を図面を参照して説明する。なお各図において、共通する部分には同一の符号を付し、重複した説明は省略する。

【0022】

図1は、骨の構造を示す模式図である。この図に示すように、骨は、動物の骨でも人骨でも、一般に関節を構成する近位骨端及び遠位骨端とその間の骨幹とに大別される。骨端は、表面から関節軟骨、緻密質、海綿質および骨端線からなる。骨幹は、表面から骨膜、緻密質、黄色骨髄、等からなる。

【0023】

図2は、骨の断面構造を示す画像である。この図において、(A)は大腿骨、海綿骨、

皮質骨、管腔部を示す全体像であり、(B)は皮質骨であり、(C)は大腿骨海綿骨であり、(D)は骨格線と骨梁厚みを示す図である。

【0024】

図1、2から、骨は全体が均質ではなく、複数の組織（海綿骨、骨梁、管腔部、皮質骨、等）からなることがわかる。

【0025】

図3は、本発明の人工骨成形方法によるデータの流れを示す図である。この図において、本発明の人工骨成形方法は、2次元データ作成ステップ10、組織別データ処理ステップ20および人工骨成形ステップ30からなる。

【0026】

2次元データ作成ステップ10では、対象とする骨（動物骨または人骨）を一定の方向に順次移動して、切断断面の2次元データ2を作成する。このステップは実際にカッターを用いて切断しても、CTスキャン等で非破壊的にデータを取得してもよい。得られた2次元データ2をこの例ではCTデータと呼ぶ。

【0027】

組織別データ処理ステップ20では、2次元データ2から骨を構成する複数の組織別のラピッドプロトタイピング可能なデータ4を作成する。この例では、CTデータ2から組織別のSTLファイル3を作成し、次いで各スライスデータ（CTデータ2）から海綿骨、骨梁、管腔部、および皮質骨に区分した組織別データ4（海綿骨データ、骨梁データ、管腔部データ、および皮質骨データ）を作成する。

【0028】

人工骨成形ステップ30では、ラピッドプロトタイピング装置を用いて複数の組織構造からなる人工骨9を成形する。

【0029】

図4は、本発明の人工骨成形方法による粉末積層工程を示す図である。この粉末積層工程は、上述した人工骨成形ステップ30に相当する。

この粉末積層工程は、粉末層形成ステップ32、部分硬化ステップ34および人工骨成形ステップ36からなる。

【0030】

粉末層形成ステップ32では、生体適合性を有しかつ水和反応で硬化する粉末骨材5を平面状の粉末層6に形成する。

【0031】

部分硬化ステップ34では、粉末層6の一部に生体適合性を有する水溶液7（硬化液）を噴射し、噴射部分6aを水和反応で硬化させる。

【0032】

人工骨成形ステップ36では、粉末層形成ステップ32と部分硬化ステップ34を繰り返して積層し、硬化部分6aが連結した所望の3次元構造を有する人工骨9を成形する。

【0033】

さらに、本発明の方法では、図示しない人工骨強化ステップにおいて、人工骨成形ステップ36で成形した人工骨9を負圧下に保持し、内部に含まれる気体を排出し、水和反応により硬化部分を更に強化する。また、その人工骨強化ステップの後に、オートクレーブで高温高圧の水蒸気下で成形した人工骨の硬化反応の促進を行なうことが好ましい。

【0034】

図5は、骨の構造に適合するインクジェットヘッドの構成図である。このインクジェットヘッド8は、走査方向(X)に直交する方向に複数のノズルが直列に配置され、管腔部、骨梁、海綿骨、皮質骨にそれぞれ対応して硬化液（水溶液7）の噴射量を変化させ、固着部分とその硬度を制御するようになっている。

また、図4において液層で互いに反応して硬化反応を生じる2種以上の混合液は、図示しない別々の容器に入れて複数のインクジェットノズル8から噴射して噴射部分で混合し硬化させるのがよい。更に、人工骨の高分子成分の架橋反応や重合を高めるための成分は



反応や重合を受ける生体成分と別容器に入れて異なるインクジェットノズルから噴射して目的箇所で混合するのがよい。

#### 【0035】

生体の骨組織はハイドロキシアパタイト（水酸化リン灰石）の結晶体で構成される硬い無機性基質、および、コンドロイチン硫酸（硫酸結合型プロテオグリカン）がコラーゲンI型に埋まってマトリックスを構成している。細胞としては、骨芽細胞と骨細胞があり、前者は有機性骨基質を盛んに産生し、そこに石灰沈着が起こって層板状の無機性基質ができる。骨細胞は、骨芽細胞が自ら作った骨基質の中に埋まって骨基質形成能を失ったものを指し、骨小腔内にある。もう1種の細胞として、多核で巨大な破骨細胞があり、これは骨基質融解を起こす。骨組織は軟骨組織と同様、結合組織である骨膜に覆われているが、これに含まれるシャープー線維（type-I collagen）により骨組織と強固に結合している。

#### 【0036】

本発明は水分と反応して硬化する特殊なバイオアクティブな人工骨材料（粉末骨材5）を用いて、焼結プロセスを用いずに人工骨9を3次元積層成形するものである。また、生体適合性、生体へ吸収置換と強度を高める目的で各反応成分を別々に噴射しながら成形することで通常の反応方法では得られない生体骨に類似の機能と成分及び形状をもった人工骨を作成することができる。

また、本成形方法の特徴として骨内部構造（骨梁、海綿骨）の再現ができるため成分だけでなく構造的にも生体適合性が高く生体骨への置換も早い。

さらには骨内部構造の空隙部分に骨細胞を埋入させることで骨の再生医療のための細胞支持体（スキヤッホールド）としても応用できる。

以下、更に詳細に本発明を説明する。

#### 【0037】

1) 本発明により、X線あるいはMRI等のCT画像から得られた2次元データ2をCAD変換しCAMプロセスで3次元積層造形装置で移植用の人工骨を成形する。この成形方法にはいくつかの条件を満たす必要である。

a) 粉体層6の粉体（粉末骨材5）の粒子サイズは平均粒子径が10ミクロン以下であることが、成形強度、硬化反応時間から見て望ましい。粒子が細かいほど硬化時間は早くなり、硬化後の強度も上がる傾向であるが、100ナノメートル未満の粒子に粉碎するのは非常に困難になるため、100ナノメートル以上の平均粒子径を用いる。

また、粒度分布の3倍以上に中間値の離れた2種の粒度をもつ粉体を混合して成形すると充填密度が高くなり空隙率が減ることにより、高い物理強度が得られる。

b) 噴射する液体相（水溶液7）は水に可溶性成分を主体とする。例としては可溶性のコラーゲン、各種プルテオグルカン、各種リンクプロテイン、酒石酸ナトリウム、各種PH調整用のバッファー成分、をインクジェットノズルが噴射できる粘度に調整する。

c) 粉体層の平面化にはローラーを用いるのが一般的であり、平滑な表面を作り出すには粉体の粒度、ローラーの回転数、移動速度の調整が必要である。

d) 成形操作後の人工骨の強度を増加させるためには、成形済み硬化成分が互いに反応することを助ける必要がある。成形操作時には気体も成形物中に含有しており、また噴射による粉体相と液体相の反応が十分でないことがあるため、成形後に追加で反応を完結させる必要がある。

基本的には噴射液層と同じ成分あるいは人工体液の液中に浸漬させて、真空ポンプで印圧（負圧）を加えることにより内部の気体を脱気するとともに液層成分の内部への浸透を助ける。

#### 【0038】

2) 粉体層6には、生体適合性が高く水に不溶性の無機成分、特に水和反応により硬化する性質を持つ燐酸カルシウム等のカルシウム化合物が望ましい。また他の水に不溶性あるいは難溶性の成分も微粒子として混合して噴射成形時の粉体ベッドとして用いる。

#### 【0039】

3) インクジェットノズル8からの噴射液7で人工骨9を作成する際にはその噴射溶液層は生体骨の水溶性の成分とその重合や架橋、結合等を助ける成分からなる。さらに無機成分においては硬化時のPHが重要であるためPH緩衝材も加える必要がある。

【0040】

生体骨成分としては代表的なものとしてコラーゲンがあげられる。コラーゲンは18種類の型(コラーゲンファミリー)があることが知られている。それぞれの型で臓器特異性があり、例えばI型コラーゲンは主に皮膚・骨・腱など、II型は主に軟骨・硝子体など、III型は主に血管・皮膚など、IV型は主に基底膜などに存在している。骨、軟骨の成形対象はおもにI型とII型のコラーゲンが対象になる。

【0041】

他の生体骨成分としてのプルテオグリカンは、タンパク質にグリコサミノグリカンが共有結合した分子の総称であり、細胞表面と細胞外マトリックスの主要成分となっている。グルコサミノグリカンはその骨格構造よりコンドロイチン硫酸、デルタマン硫酸、ヘパラン硫酸、ヘパリン、ケタラン硫酸およびヒアルロン酸に分類される。

【0042】

その他の構成成分としてリンクプロテインが骨、軟骨の強度を高めることが知られている。フィブリン、PRP(血小板富加血清)、各種多糖類、アミノ酸ポリマーなども生体適合性が高く骨の強度を上げることが出来る。

【0043】

成形した人工骨材料の骨細胞への置換を早める目的で骨細胞成長因子等を液相中に入れて成形することが出来る。特に骨形成因子(BMP)は強力な骨再生の誘導能をもっている。ほかに骨細胞成長、基質成長を促すサイトカインとして塩基性繊維芽細胞増殖因子(b-FGF)、トランスフォーミング増殖因子(TGF $\beta$ )、インスリン様増殖因子(IGF-1)等がある。

【0044】

4) 骨形成の液相成分の中には互いに混和すると凝集や沈殿をおこして成形性の低下やノズルからの噴射に不都合が生じる。その際には異なる容器に互いに反応する成分を保存し成形時にことなる回路およびノズルから別々に噴射して目的の粉体層上で混合するようにする。生体骨成分は互いに凝固反応をしてマトリックスや複合体を形成している。このような複雑な成分環境を再現するには複数の液相系を物理的に分離して機械的にその反応をコントロールして目的箇所で反応させる必要がある。

【0045】

5) 成形人工骨の強度と靱性を上げるためには、生体分子の重合による高分子化と、架橋結合による網目構造を作ることが有用である。ノズルから噴射する液体相に重合剤や架橋剤を入れることにより成形後の人口骨の物性を上げて、生体骨に近い人工骨を作成することが出来る。

【0046】

6) 成形済み人口骨の無機成分の水和硬化反応の促進は高い蒸気圧で、高温に保つことでなされる。滅菌用オートクレーブ内で人工骨を滅菌サイクル中で処理することにより硬化時間の大幅な短縮が達成される。

【0047】

更にオートクレーブの乾燥プロセスで高温、乾燥状態の雰囲気ですば長い時間、反応処理を行うことにより人工骨内の生体高分子は架橋、重合反応をしてさらに強度と靱性が向上する。通常の滅菌工程よりも高温かつ、長時間の工程プロセスなので同時に人口骨の無菌性が確立される。

【実施例1】

【0048】

粉体の平坦化ローラーのついた3次元積層造形装置の粉体層に $\alpha$ -TCP 磷酸カルシウムの微粉末を用い、インクジェット液層に酒石酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム水溶液を用いてローラーで100ミクロンの厚みに平坦にした後の粉体上に液層を

噴射して2次元画像を描いた。その作業を繰り返して粉体層を重積させ立体成形物を作成した。

硬化していない不要な粉体を成形物から取り除き、成形物を追加的に内部まで硬化させるためにインクジェット液層と同じ水溶液に浸漬して閉鎖容器中で真空ポンプにて減圧した。

減圧処理により成形物内部の気泡を取り除き液層に置換した後、3日間程度室温にて静置して硬化反応を終了させた。この結果、所望の3次元構造を有する人工骨9を成形することができた。

#### 【実施例2】

##### 【0049】

実施例1と同様の装置と粉体層を用いてインクジェット液相に可溶性の0.2%ブタコラーゲンを酒石酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウムを含む溶液とは混合すると析出物を生ずることから、別の系の容器とノズルから噴射してコラーゲン入りの人工骨を成形した。この方法により、析出物の発生を防止することができた。

#### 【実施例3】

##### 【0050】

コラーゲンとヒアルロン酸を液相に入れて成形する際に別の系の容器とノズルから少量のグリオキサール溶液を噴霧して人工骨を成形後、水和硬化反応と架橋反応のキュアリングを行い、約3日後に未反応物を除去するために攪拌精製水中に24時間留置した。

#### 【実施例4】

##### 【0051】

実施例2と同様の製法にて成形した人工骨を滅菌バックに入れ、オートクレーブに入れて抜気工程で人工骨成形体中の空気を除いた後に、摂氏121度設定で高温、高湿処理を約1時間行う。(主に水和硬化反応促進)。内部の蒸気を除いた後に摂氏130度の乾燥工程にて約3時間処理した(コラーゲンの架橋反応促進)。

##### 【0052】

軟骨のマトリックスはヒアルロナンに分子量の大きなアグリカン (aggrecan, 軟骨プロテオグリカン) が結合し、~40kdの糖蛋白質であるリンクプロテインが両者の結合を強化してゼラチンとHAから作られた多孔性のマトリックスが、架橋剤に少量のカルボジイミド (EDCI) を用い、90% (w/v) アセトン/水混液にゼラチン-HAの水溶性スポンジを浸して調製された。このスポンジ型バイオマテリアルは創傷の被覆やティッシュエンジニアリングの足場として作成された。

HAとコラーゲンの複合物は、この2つの成分を酢酸水溶液で凝固させ、グリオキサールあるいは過沃素酸酸化デンプンジアアルデヒドを介して架橋して調製した。

HAとコラーゲンからなる他の組成物としては乾燥したHA/コラーゲン凝固物をポリエチレンオキサイドとヘキサメチレンジイソシアナートで架橋して調製された。

ハイドロキシルアパタイトとコラーゲン-HAの複合素材が、HA溶液にハイドロキシルアパタイト粒子を添加し水に懸濁したコラーゲン線維と混和して調製された。ハイドロキシルアパタイト90%、コラーゲン9.2%、HA 0.8% (w/v) の組成からなる最終製品は生体適合性で機械的強度があり、骨欠損の充填物として使用された。

##### 【0053】

多重で規則的に並んだカルボキシル酸を持つものがある。これらには、全グリコサミノグリカン、ペクチン、アルギン酸、カルボキシメチルセルロース (CMC)、ポリアクリル酸があげられる。これらのポリマーとHAをブレンドし、以下に記載する架橋化学を施すと複雑で新次元の、化学修飾によりHAを組み込んだハイドロゲルが得られる。

アルギン酸のゲル形成の特性 (金属キレート形成による) はHAとブレンドしたときのハイドロゲルの形成を促進した。このようにして、アルギン酸HAゲルはアルギン酸-HA混合物にカルシウムイオンを拡散させて調製された。アルギン酸:HAの比が1:1のゲルは十分な機械的特性を示した。この組成物は生体適合性ポリマーのキャリアーとして、また滑液中で安定なため関節外科手術に適用される。

## 【0054】

機械的強度を最適にし、薬剤のデリバリーや生体での安定性に最適な条件を得るために種々のHA含有共重合体が調製されてきた。例えば、ポリL-リジン(PLL)を主鎖としてDNAとの結合部を持ち、細胞特異的リガンドを持つHA鎖を側鎖とした櫛状の高分子両性電解質共重合体が、肝臓の洞様内皮細胞を標的に調製された。HAの還元端とPLLのε-アミノグループを、シアノボロハイドライドナトリウムを用いる還元アミノ化反応により共有結合し櫛状共重合体(PLL-graft-HA)を得た。19 このポリカチオン性のPLL骨格はHA鎖が存在してもポリアニオン性のDNAに選択的に結合した。さらにPLL-graft-HA-DNA複合体は疎水性PLL-DNAがフリーの水和したHAにその外側を取り囲まれた多層構造を形成しているのかもしれない。フリーHA鎖との複合体の形成は、複合体を標的細胞に向わせるのに必須と思われた。

## 【0055】

上述したように、本発明は、整形、形成外科、脳外科あるいは口腔外科における骨の欠損部を対象として、その欠損部を人工骨として患者に合わせオーダーメイド成形する方法に関するものである。

工業用にモデル作成や金型作成に用いられている3次元積層造形法において、材料をヒトの骨、軟骨成分を基本成分として用いる。

主に水に不溶性成分を粉体層として積層させ、水溶性成分をインクジェットとして積層粉体表面に印刷する。

粉体層に水や生体成分と反応して固化する磷酸カルシウム等の無機成分と他の骨成分を用いる。インクジェットの水溶液相には骨由来の可溶性成分を溶解させて、粉体層上に噴射積層して3次元成形すると生体骨に類似の性質と成分を持つ、移植可能な人工骨を成形することができる。

## 【0056】

なお、本発明は、上述した実施形態に限定されず、本発明の要旨を逸脱しない範囲で種々に変更することができることは勿論である。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0057】

【図1】骨の構造を示す模式図である。

【図2】骨の断面構造を示す図である。

【図3】本発明の人工骨成形方法によるデータの流れを示す図である。

【図4】本発明の人工骨成形方法による粉末積層工程を示す図である。

【図5】骨の構造に適合するインクジェットヘッドの構成図である。

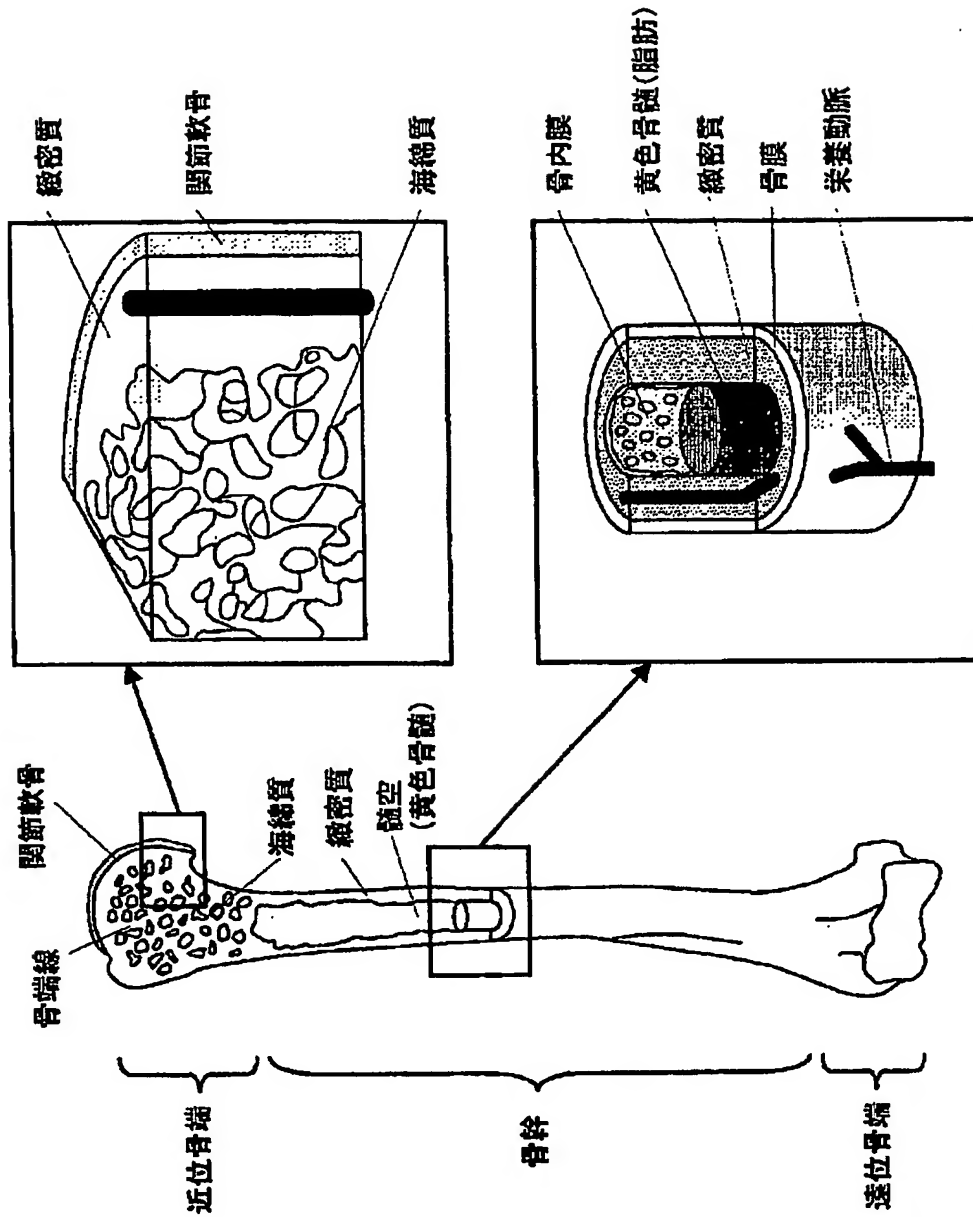
## 【符号の説明】

## 【0058】

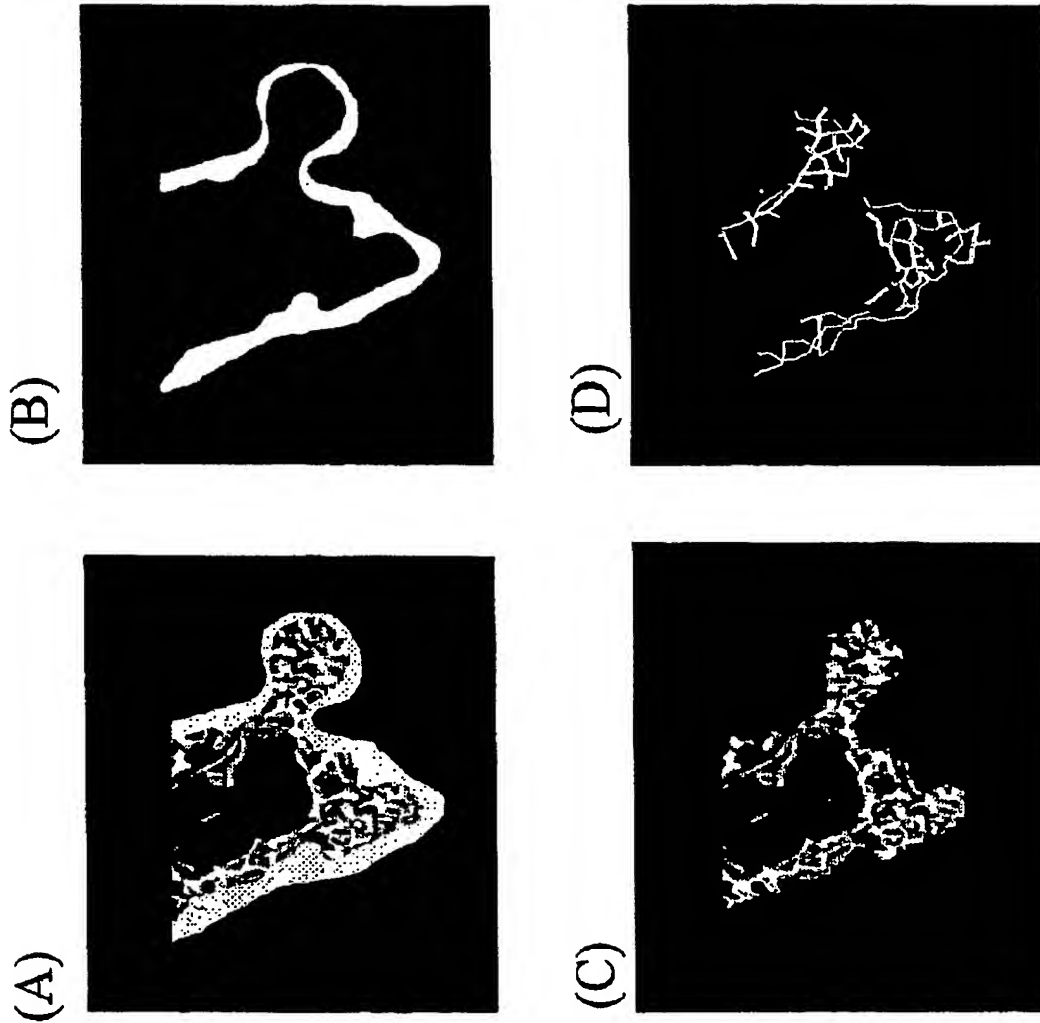
- 2 2次元データ(CTデータ)、3 STLファイル、
- 4 組織別データ、6 粉末層、6a 噴射部分(硬化部分)、
- 7 水溶液、8 インクジェットヘッド、9 人工骨、
- 10 2次元データ作成ステップ、20 組織別データ処理ステップ、
- 30 人工骨成形ステップ、32 粉末層形成ステップ、
- 34 部分硬化ステップ、36 人工骨成形ステップ

【書類名】図面

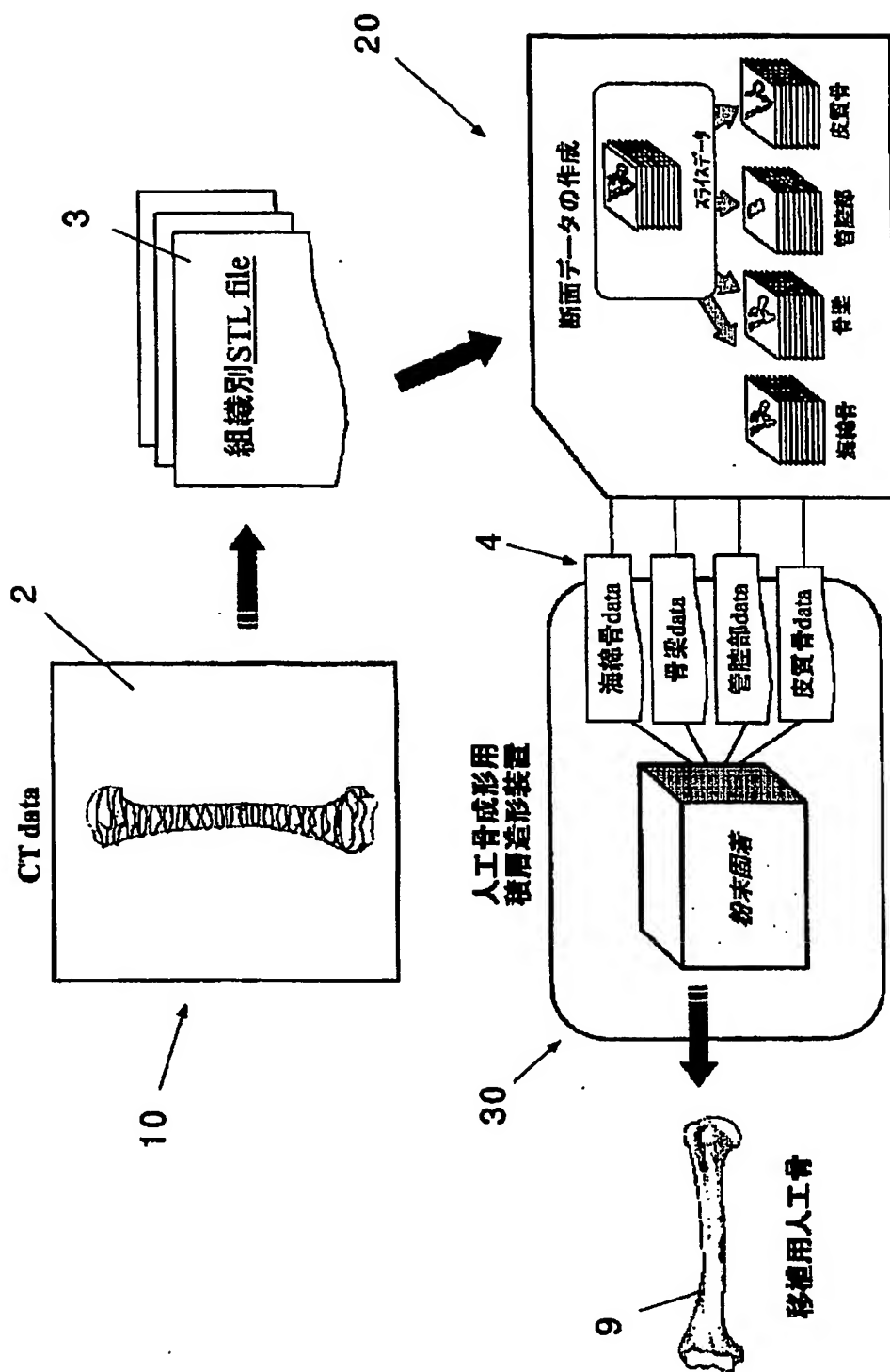
【図1】



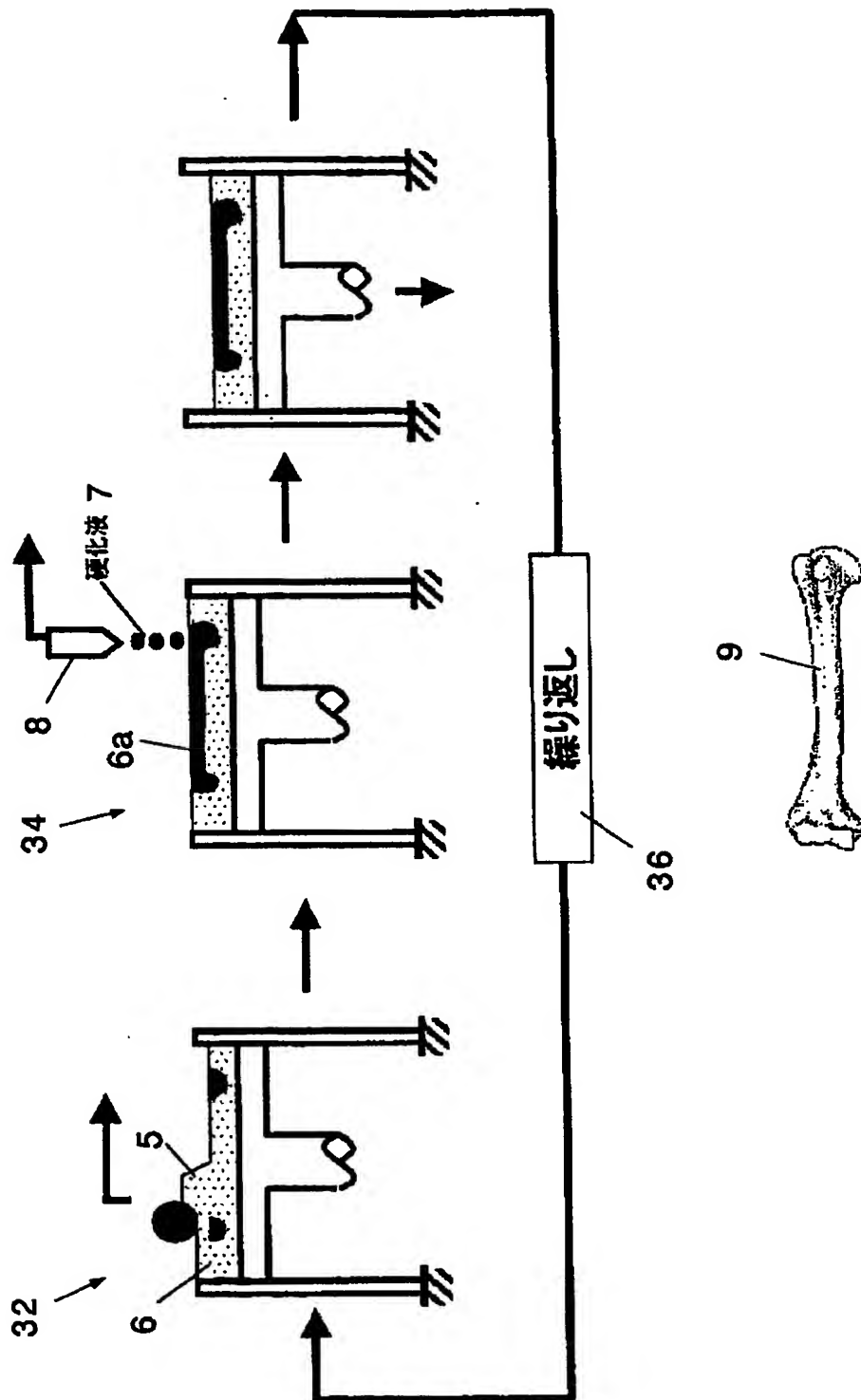
【図 2】



【図3】

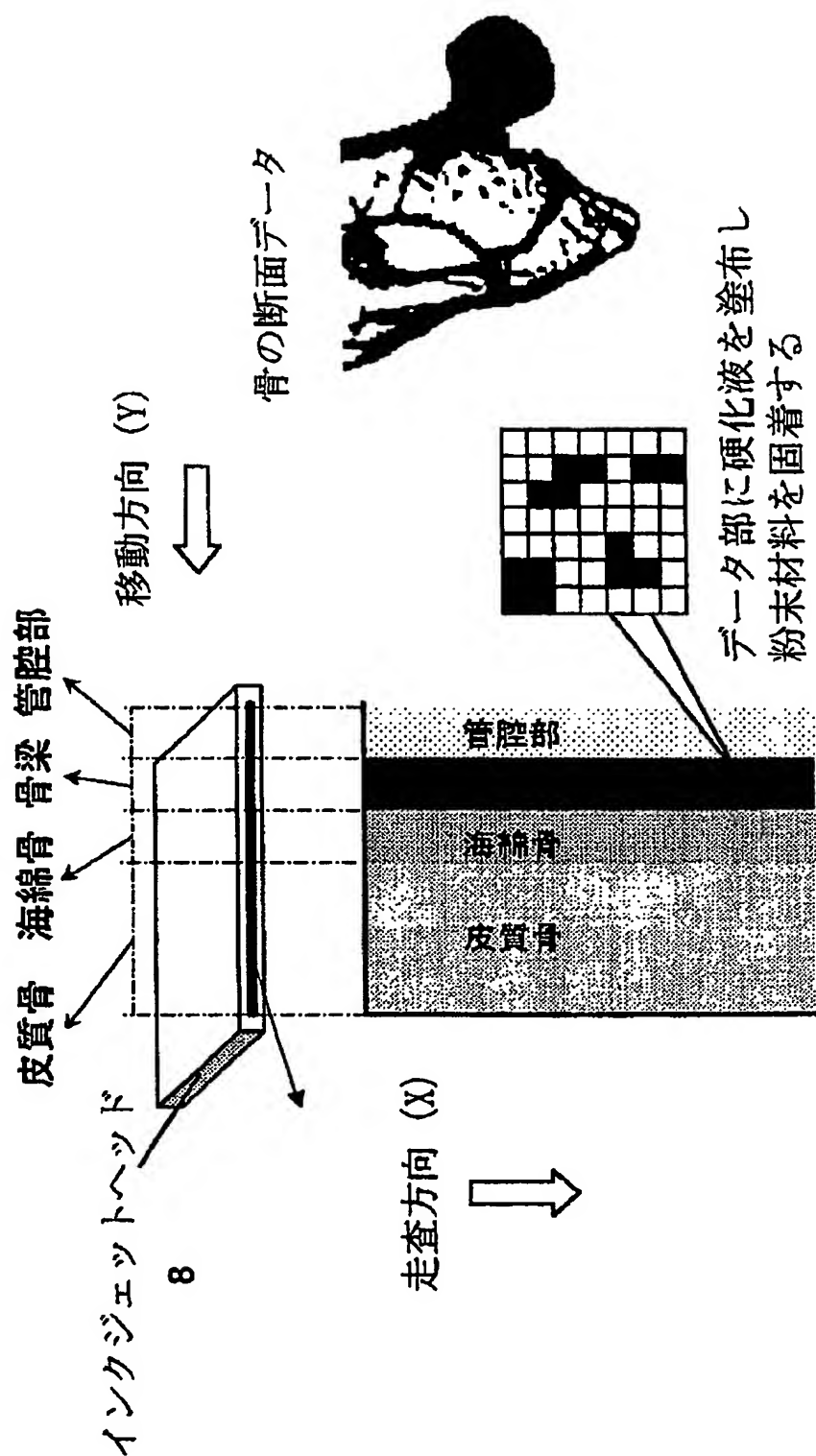


【図 4】





【図 5】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 対象とする骨と同一形状を有し、かつ生体骨に類似の性質と成分を有し、骨置換術において移植可能な人工骨を成形することができる粉末積層法による人工骨成形方法を提供する。

【解決手段】 a) 生体適合性を有しかつ水和反応で硬化する粉末骨材 5 を平面状の粉末層 6 に形成する粉末層形成ステップ 3 2 と、 b) 粉末層の一部に生体適合性を有する水溶液 7 を噴射し、噴射部分 6 a を水和反応で硬化させる部分硬化ステップ 3 4 と、 c) a) と b) のステップを繰り返して積層し、硬化部分 6 a が連結した所望の 3 次元構造の人工骨 9 を成形する人工骨成形ステップ 3 6 とを有する。

【選択図】 図 4

【書類名】 出願人名義変更届 (一般承継)  
【提出日】 平成15年12月 1日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【事件の表示】  
【出願番号】 特願2003-284055  
【承継人】  
【識別番号】 503359821  
【住所又は居所】 埼玉県和光市広沢 2 番 1 号  
【氏名又は名称】 独立行政法人理化学研究所  
【承継人代理人】  
【識別番号】 100075812  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 吉武 賢次  
【提出物件の目録】  
【物件名】 権利の承継を証明する書面 1  
【援用の表示】 平成15年11月20日提出の特許第1575167号外98件  
にかか一般承継による特許権の移転登録申請書  
【物件名】 登記簿謄本 1  
【援用の表示】 平成15年11月20日提出の特許第1575167号外98件  
にかか一般承継による特許権の移転登録申請書  
【物件名】 委任状 1

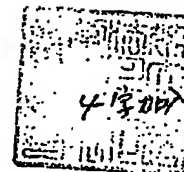
【物件名】

委任状

【添付書類】 1/1



委 任 状



私は、

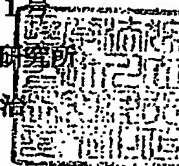
識別番号 100075812 弁理士 吉 武 賢 次 氏  
を代理人と定めて下記事項を委任する。

1. 954件 別紙目録に記載の特許出願に関する出願人名義変更届をする件
2. 上記各項の手続を処理するため復代理人を選任及び解任する件

以 上

平成 / 5 年 / 1 月 / 3 日

住所又は居所 埼玉県和光市広沢 2 番 1 号  
氏名又は名称 独立行政法人 理化学研究所  
代 表 者 理事長 野 依 良 治



目 録 (1)

1.	特願昭 63-235737	51.	特願平 07-327372
2.	特願平 05-044143	52.	特願平 08-000652
3.	特願平 05-127257	53.	特願平 08-026368
4.	特願平 05-127258	54.	特願平 08-030850
5.	特願平 05-213675	55.	特願平 08-041279
6.	特願平 05-306164	56.	特願平 08-045903
7.	特願平 05-328611	57.	特願平 08-051604
8.	特願平 05-336746	58.	特願平 08-065715
9.	特願平 06-035100	59.	特願平 08-070071
10.	特願平 06-061792	60.	特願平 08-105667
11.	特願平 06-061793	61.	特願平 08-107784
12.	特願平 06-069150	62.	特願平 08-116473
13.	特願平 06-097098	63.	特願平 08-123475
14.	特願平 06-111624	64.	特願平 08-127005
15.	特願平 06-121100	65.	特願平 08-131746
16.	特願平 06-145908	66.	特願平 08-132846
17.	特願平 06-158670	67.	特願平 08-132854
18.	特願平 06-158671	68.	特願平 08-142676
19.	特願平 06-165751	69.	特願平 08-158078
20.	特願平 06-165752	70.	特願平 08-167401
21.	特願平 06-181857	71.	特願平 08-196331
22.	特願平 06-235742	72.	特願平 08-197050
23.	特願平 06-238603	73.	特願平 08-197051
24.	特願平 06-244764	74.	特願平 08-211948
25.	特願平 06-248486	75.	特願平 08-216506
26.	特願平 06-252942	76.	特願平 08-216508
27.	特願平 06-268723	77.	特願平 08-222352
28.	特願平 06-293933	78.	特願平 08-231066
29.	特願平 06-301372	79.	特願平 08-233442
30.	特願平 06-323795	80.	特願平 08-236685
31.	特願平 06-324490	81.	特願平 08-251410
32.	特願平 06-507966 (不刊 2003-12420)	82.	特願平 08-262051
33.	特願平 07-007185	83.	特願平 08-302896
34.	特願平 07-069255	84.	特願平 08-308335
35.	特願平 07-082880	85.	特願平 08-308336
36.	特願平 07-083142	86.	特願平 08-311467
37.	特願平 07-117933	87.	特願平 08-315093
38.	特願平 07-133487	88.	特願平 08-317622
39.	特願平 07-205141	89.	特願平 08-320241
40.	特願平 07-214659	90.	特願平 08-506395
41.	特願平 07-217276	91.	特願平 09-002285
42.	特願平 07-236185	92.	特願平 09-010602
43.	特願平 07-240684	93.	特願平 09-019968
44.	特願平 07-249244	94.	特願平 09-019969
45.	特願平 07-259922	95.	特願平 09-019971
46.	特願平 07-282716	96.	特願平 09-024890
47.	特願平 07-302793	97.	特願平 09-028982
48.	特願平 07-306004	98.	特願平 09-046824
49.	特願平 07-311711	99.	特願平 09-049254
50.	特願平 07-311715	100.	特願平 09-053478

## 目 録 (2)

- |                    |                    |
|--------------------|--------------------|
| 101. 特願平 09-054595 | 151. 特願平 10-045434 |
| 102. 特願平 09-056654 | 152. 特願平 10-049499 |
| 103. 特願平 09-057342 | 153. 特願平 10-049867 |
| 104. 特願平 09-058774 | 154. 特願平 10-051489 |
| 105. 特願平 09-067611 | 155. 特願平 10-051490 |
| 106. 特願平 09-074394 | 156. 特願平 10-051491 |
| 107. 特願平 09-080480 | 157. 特願平 10-051492 |
| 108. 特願平 09-082965 | 158. 特願平 10-051493 |
| 109. 特願平 09-091523 | 159. 特願平 10-060740 |
| 110. 特願平 09-091591 | 160. 特願平 10-060741 |
| 111. 特願平 09-091694 | 161. 特願平 10-061896 |
| 112. 特願平 09-096968 | 162. 特願平 10-076139 |
| 113. 特願平 09-099061 | 163. 特願平 10-085207 |
| 114. 特願平 09-099109 | 164. 特願平 10-085208 |
| 115. 特願平 09-104093 | 165. 特願平 10-103083 |
| 116. 特願平 09-119730 | 166. 特願平 10-103115 |
| 117. 特願平 09-129068 | 167. 特願平 10-103671 |
| 118. 特願平 09-134525 | 168. 特願平 10-104093 |
| 119. 特願平 09-147964 | 169. 特願平 10-113493 |
| 120. 特願平 09-155364 | 170. 特願平 10-116378 |
| 121. 特願平 09-159963 | 171. 特願平 10-121456 |
| 122. 特願平 09-163630 | 172. 特願平 10-127520 |
| 123. 特願平 09-163631 | 173. 特願平 10-136198 |
| 124. 特願平 09-171924 | 174. 特願平 10-149603 |
| 125. 特願平 09-175896 | 175. 特願平 10-150494 |
| 126. 特願平 09-180423 | 176. 特願平 10-151245 |
| 127. 特願平 09-189436 | 177. 特願平 10-155838 |
| 128. 特願平 09-198201 | 178. 特願平 10-155841 |
| 129. 特願平 09-208866 | 179. 特願平 10-156104 |
| 130. 特願平 09-221067 | 180. 特願平 10-156108 |
| 131. 特願平 09-228345 | 181. 特願平 10-198313 |
| 132. 特願平 09-230870 | 182. 特願平 10-200280 |
| 133. 特願平 09-253740 | 183. 特願平 10-217132 |
| 134. 特願平 09-256795 | 184. 特願平 10-217180 |
| 135. 特願平 09-271782 | 185. 特願平 10-222837 |
| 136. 特願平 09-291995 | 186. 特願平 10-227939 |
| 137. 特願平 09-297084 | 187. 特願平 10-229591 |
| 138. 特願平 09-307627 | 188. 特願平 10-232520 |
| 139. 特願平 09-308597 | 189. 特願平 10-232590 |
| 140. 特願平 09-309848 | 190. 特願平 10-236009 |
| 141. 特願平 09-327140 | 191. 特願平 10-237485 |
| 142. 特願平 09-327609 | 192. 特願平 10-238144 |
| 143. 特願平 09-328742 | 193. 特願平 10-245293 |
| 144. 特願平 09-360327 | 194. 特願平 10-250598 |
| 145. 特願平 10-002030 | 195. 特願平 10-250611 |
| 146. 特願平 10-010471 | 196. 特願平 10-252128 |
| 147. 特願平 10-014152 | 197. 特願平 10-260347 |
| 148. 特願平 10-015690 | 198. 特願平 10-260416 |
| 149. 特願平 10-024892 | 199. 特願平 10-268791 |
| 150. 特願平 10-043335 | 200. 特願平 10-269859 |

## 目録(3)

- |                    |                     |
|--------------------|---------------------|
| 201. 特願平 10-272529 | 251. 特願平 11-135137  |
| 202. 特願平 10-280351 | 252. 特願平 11-135482  |
| 203. 特願平 10-308533 | 253. 特願平 11-143429  |
| 204. 特願平 10-309765 | 254. 特願平 11-144005  |
| 205. 特願平 10-311673 | 255. 特願平 11-147097  |
| 206. 特願平 10-311674 | 256. 特願平 11-151099  |
| 207. 特願平 10-311675 | 257. 特願平 11-166247  |
| 208. 特願平 10-314856 | 258. 特願平 11-173839  |
| 209. 特願平 10-315751 | 259. 特願平 11-179278  |
| 210. 特願平 10-338896 | 260. 特願平 11-186052  |
| 211. 特願平 10-338897 | 261. 特願平 11-193235  |
| 212. 特願平 10-338898 | 262. 特願平 11-224269  |
| 213. 特願平 10-338899 | 263. 特願平 11-225060  |
| 214. 特願平 10-352428 | 264. 特願平 11-225832  |
| 215. 特願平 10-354665 | 265. 特願平 11-225839  |
| 216. 特願平 10-363297 | 266. 特願平 11-226176  |
| 217. 特願平 10-363329 | 267. 特願平 11-234800  |
| 218. 特願平 10-506788 | 268. 特願平 11-240325  |
| 219. 特願平 10-532832 | 269. 特願平 11-240910  |
| 220. 特願平 10-535583 | 270. 特願平 11-241737  |
| 221. 特願平 11-008183 | 271. 特願平 11-242438  |
| 222. 特願平 11-013380 | 272. 特願平 11-242490  |
| 223. 特願平 11-015176 | 273. 特願平 11-253851  |
| 224. 特願平 11-031724 | 274. 特願平 11-260947  |
| 225. 特願平 11-035776 | 275. 特願平 11-277759  |
| 226. 特願平 11-046372 | 276. 特願平 11-278976  |
| 227. 特願平 11-055835 | 277. 特願平 11-279324  |
| 228. 特願平 11-055867 | 278. 特願平 11-281632  |
| 229. 特願平 11-055930 | 279. 特願平 11-303976  |
| 230. 特願平 11-056957 | 280. 特願平 11-309616  |
| 231. 特願平 11-057381 | 281. 特願平 11-315036  |
| 232. 特願平 11-057749 | 282. 特願平 11-321282  |
| 233. 特願平 11-058103 | 283. 特願平 11-336079  |
| 234. 特願平 11-061079 | 284. 特願平 11-346467  |
| 235. 特願平 11-061080 | 285. 特願平 11-354563  |
| 236. 特願平 11-064193 | 286. 特願平 11-360274  |
| 237. 特願平 11-064372 | 287. 特願平 11-365899  |
| 238. 特願平 11-064506 | 288. 特願平 11-373483  |
| 239. 特願平 11-065136 | 289. 特願平 11-510791  |
| 240. 特願平 11-074385 | 290. 特願平 11-515324  |
| 241. 特願平 11-081225 | 291. 特願 2000-001783 |
| 242. 特願平 11-090383 | 292. 特願 2000-005221 |
| 243. 特願平 11-091875 | 293. 特願 2000-009363 |
| 244. 特願平 11-103231 | 294. 特願 2000-010516 |
| 245. 特願平 11-104509 | 295. 特願 2000-011147 |
| 246. 特願平 11-106920 | 296. 特願 2000-011623 |
| 247. 特願平 11-124187 | 297. 特願 2000-016518 |
| 248. 特願平 11-130771 | 298. 特願 2000-016622 |
| 249. 特願平 11-130814 | 299. 特願 2000-017112 |
| 250. 特願平 11-130815 | 300. 特願 2000-018612 |

## 目録(4)

- |                     |                     |
|---------------------|---------------------|
| 301. 特願 2000-019195 | 351. 特願 2000-141763 |
| 302. 特願 2000-019528 | 352. 特願 2000-148843 |
| 303. 特願 2000-020067 | 353. 特願 2000-152455 |
| 304. 特願 2000-030321 | 354. 特願 2000-152469 |
| 305. 特願 2000-034109 | 355. 特願 2000-154484 |
| 306. 特願 2000-039082 | 356. 特願 2000-161895 |
| 307. 特願 2000-040355 | 357. 特願 2000-163122 |
| 308. 特願 2000-041927 | 358. 特願 2000-164584 |
| 309. 特願 2000-041929 | 359. 特願 2000-179723 |
| 310. 特願 2000-045318 | 360. 特願 2000-181281 |
| 311. 特願 2000-045855 | 361. 特願 2000-184259 |
| 312. 特願 2000-051488 | 362. 特願 2000-184295 |
| 313. 特願 2000-051650 | 363. 特願 2000-191007 |
| 314. 特願 2000-052040 | 364. 特願 2000-191265 |
| 315. 特願 2000-053707 | 365. 特願 2000-192332 |
| 316. 特願 2000-054949 | 366. 特願 2000-193817 |
| 317. 特願 2000-056093 | 367. 特願 2000-195384 |
| 318. 特願 2000-056879 | 368. 特願 2000-196991 |
| 319. 特願 2000-057564 | 369. 特願 2000-197022 |
| 320. 特願 2000-057565 | 370. 特願 2000-202801 |
| 321. 特願 2000-057566 | 371. 特願 2000-216457 |
| 322. 特願 2000-058133 | 372. 特願 2000-223714 |
| 323. 特願 2000-058282 | 373. 特願 2000-224970 |
| 324. 特願 2000-062316 | 374. 特願 2000-225486 |
| 325. 特願 2000-064142 | 375. 特願 2000-225864 |
| 326. 特願 2000-064209 | 376. 特願 2000-225978 |
| 327. 特願 2000-071119 | 377. 特願 2000-226361 |
| 328. 特願 2000-076122 | 378. 特願 2000-229191 |
| 329. 特願 2000-085874 | 379. 特願 2000-230551 |
| 330. 特願 2000-089078 | 380. 特願 2000-237165 |
| 331. 特願 2000-092693 | 381. 特願 2000-237166 |
| 332. 特願 2000-100395 | 382. 特願 2000-237533 |
| 333. 特願 2000-105139 | 383. 特願 2000-246309 |
| 334. 特願 2000-105917 | 384. 特願 2000-248331 |
| 335. 特願 2000-107180 | 385. 特願 2000-249232 |
| 336. 特願 2000-108409 | 386. 特願 2000-256149 |
| 337. 特願 2000-109638 | 387. 特願 2000-257080 |
| 338. 特願 2000-109954 | 388. 特願 2000-257083 |
| 339. 特願 2000-118361 | 389. 特願 2000-260030 |
| 340. 特願 2000-120874 | 390. 特願 2000-261233 |
| 341. 特願 2000-123634 | 391. 特願 2000-264743 |
| 342. 特願 2000-128431 | 392. 特願 2000-265344 |
| 343. 特願 2000-131049 | 393. 特願 2000-278502 |
| 344. 特願 2000-131050 | 394. 特願 2000-279557 |
| 345. 特願 2000-131745 | 395. 特願 2000-292422 |
| 346. 特願 2000-134427 | 396. 特願 2000-292832 |
| 347. 特願 2000-136551 | 397. 特願 2000-299812 |
| 348. 特願 2000-136572 | 398. 特願 2000-307464 |
| 349. 特願 2000-138977 | 399. 特願 2000-308248 |
| 350. 特願 2000-141566 | 400. 特願 2000-309581 |



## 目 録 (5)

- |                     |                     |
|---------------------|---------------------|
| 401. 特願 2000-319775 | 451. 特願 2001-071435 |
| 402. 特願 2000-322056 | 452. 特願 2001-072650 |
| 403. 特願 2000-333311 | 453. 特願 2001-072668 |
| 404. 特願 2000-334686 | 454. 特願 2001-072963 |
| 405. 特願 2000-334969 | 455. 特願 2001-073028 |
| 406. 特願 2000-343912 | 456. 特願 2001-074964 |
| 407. 特願 2000-347398 | 457. 特願 2001-074965 |
| 408. 特願 2000-347865 | 458. 特願 2001-077257 |
| 409. 特願 2000-358121 | 459. 特願 2001-078671 |
| 410. 特願 2000-368566 | 460. 特願 2001-084173 |
| 411. 特願 2000-374626 | 461. 特願 2001-089541 |
| 412. 特願 2000-375090 | 462. 特願 2001-091911 |
| 413. 特願 2000-378421 | 463. 特願 2001-092337 |
| 414. 特願 2000-378942 | 464. 特願 2001-116171 |
| 415. 特願 2000-378950 | 465. 特願 2001-124294 |
| 416. 特願 2000-384771 | 466. 特願 2001-124452 |
| 417. 特願 2000-387016 | 467. 特願 2001-127575 |
| 418. 特願 2000-394815 | 468. 特願 2001-127576 |
| 419. 特願 2000-396445 | 469. 特願 2001-136357 |
| 420. 特願 2000-399940 | 470. 特願 2001-137087 |
| 421. 特願 2000-400336 | 471. 特願 2001-138103 |
| 422. 特願 2000-401110 | 472. 特願 2001-142583 |
| 423. 特願 2000-401245 | 473. 特願 2001-147081 |
| 424. 特願 2000-401258 | 474. 特願 2001-152364 |
| 425. 特願 2000-503838 | 475. 特願 2001-152379 |
| 426. 特願 2000-571733 | 476. 特願 2001-153447 |
| 427. 特願 2000-571943 | 477. 特願 2001-155572 |
| 428. 特願 2000-602588 | 478. 特願 2001-163740 |
| 429. 特願 2000-602900 | 479. 特願 2001-164819 |
| 430. 特願 2000-618709 | 480. 特願 2001-164997 |
| 431. 特願 2001-003476 | 481. 特願 2001-165133 |
| 432. 特願 2001-005615 | 482. 特願 2001-167910 |
| 433. 特願 2001-007979 | 483. 特願 2001-168784 |
| 434. 特願 2001-016626 | 484. 特願 2001-171705 |
| 435. 特願 2001-025030 | 485. 特願 2001-173331 |
| 436. 特願 2001-037141 | 486. 特願 2001-174421 |
| 437. 特願 2001-037147 | 487. 特願 2001-174553 |
| 438. 特願 2001-042501 | 488. 特願 2001-175898 |
| 439. 特願 2001-044933 | 489. 特願 2001-178169 |
| 440. 特願 2001-047762 | 490. 特願 2001-179858 |
| 441. 特願 2001-050845 | 491. 特願 2001-180552 |
| 442. 特願 2001-053550 | 492. 特願 2001-180554 |
| 443. 特願 2001-054717 | 493. 特願 2001-187735 |
| 444. 特願 2001-059115 | 494. 特願 2001-197185 |
| 445. 特願 2001-059892 | 495. 特願 2001-197897 |
| 446. 特願 2001-060848 | 496. 特願 2001-200854 |
| 447. 特願 2001-062703 | 497. 特願 2001-201356 |
| 448. 特願 2001-065799 | 498. 特願 2001-202971 |
| 449. 特願 2001-065917 | 499. 特願 2001-203089 |
| 450. 特願 2001-068285 | 500. 特願 2001-206505 |

## 目 録 (6)

- |                     |                     |
|---------------------|---------------------|
| 501. 特願 2001-206522 | 551. 特願 2001-325367 |
| 502. 特願 2001-206523 | 552. 特願 2001-326872 |
| 503. 特願 2001-209305 | 553. 特願 2001-327853 |
| 504. 特願 2001-212947 | 554. 特願 2001-329023 |
| 505. 特願 2001-216505 | 555. 特願 2001-332168 |
| 506. 特願 2001-220219 | 556. 特願 2001-337467 |
| 507. 特願 2001-226176 | 557. 特願 2001-339396 |
| 508. 特願 2001-228287 | 558. 特願 2001-339593 |
| 509. 特願 2001-228374 | 559. 特願 2001-346035 |
| 510. 特願 2001-235412 | 560. 特願 2001-347316 |
| 511. 特願 2001-235747 | 561. 特願 2001-347637 |
| 512. 特願 2001-238951 | 562. 特願 2001-349614 |
| 513. 特願 2001-241023 | 563. 特願 2001-351730 |
| 514. 特願 2001-243930 | 564. 特願 2001-352189 |
| 515. 特願 2001-246642 | 565. 特願 2001-353038 |
| 516. 特願 2001-248976 | 566. 特願 2001-358446 |
| 517. 特願 2001-254377 | 567. 特願 2001-358581 |
| 518. 特願 2001-254378 | 568. 特願 2001-359710 |
| 519. 特願 2001-255589 | 569. 特願 2001-374928 |
| 520. 特願 2001-256576 | 570. 特願 2001-376591 |
| 521. 特願 2001-257188 | 571. 特願 2001-378757 |
| 522. 特願 2001-261158 | 572. 特願 2001-380473 |
| 523. 特願 2001-266004 | 573. 特願 2001-382537 |
| 524. 特願 2001-266069 | 574. 特願 2001-382539 |
| 525. 特願 2001-266454 | 575. 特願 2001-382599 |
| 526. 特願 2001-267194 | 576. 特願 2001-385258 |
| 527. 特願 2001-267379 | 577. 特願 2001-385512 |
| 528. 特願 2001-267863 | 578. 特願 2001-385513 |
| 529. 特願 2001-272977 | 579. 特願 2001-385538 |
| 530. 特願 2001-273964 | 580. 特願 2001-388116 |
| 531. 特願 2001-276053 | 581. 特願 2001-390122 |
| 532. 特願 2001-279406 | 582. 特願 2001-392087 |
| 533. 特願 2001-280319 | 583. 特願 2001-392088 |
| 534. 特願 2001-285145 | 584. 特願 2001-395196 |
| 535. 特願 2001-291059 | 585. 特願 2001-396120 |
| 536. 特願 2001-292223 | 586. 特願 2001-397762 |
| 537. 特願 2001-292224 | 587. 特願 2001-397998 |
| 538. 特願 2001-293000 | 588. 特願 2001-401139 |
| 539. 特願 2001-293054 | 589. 特願 2001-515803 |
| 540. 特願 2001-293936 | 590. 特願 2001-523852 |
| 541. 特願 2001-294013 | 591. 特願 2001-557672 |
| 542. 特願 2001-298140 | 592. 特願 2002-000993 |
| 543. 特願 2001-298402 | 593. 特願 2002-005746 |
| 544. 特願 2001-307340 | 594. 特願 2002-010344 |
| 545. 特願 2001-309501 | 595. 特願 2002-011558 |
| 546. 特願 2001-309508 | 596. 特願 2002-019752 |
| 547. 特願 2001-309984 | 597. 特願 2002-020329 |
| 548. 特願 2001-310554 | 598. 特願 2002-022499 |
| 549. 特願 2001-313430 | 599. 特願 2002-028046 |
| 550. 特願 2001-319360 | 600. 特願 2002-028109 |

## 目録(7)

- |                     |                     |
|---------------------|---------------------|
| 601. 特願 2002-040151 | 651. 特願 2002-162157 |
| 602. 特願 2002-042829 | 652. 特願 2002-162211 |
| 603. 特願 2002-044340 | 653. 特願 2002-162365 |
| 604. 特願 2002-044640 | 654. 特願 2002-167759 |
| 605. 特願 2002-046188 | 655. 特願 2002-170068 |
| 606. 特願 2002-047799 | 656. 特願 2002-170902 |
| 607. 特願 2002-053190 | 657. 特願 2002-176435 |
| 608. 特願 2002-053575 | 658. 特願 2002-176583 |
| 609. 特願 2002-055272 | 659. 特願 2002-183722 |
| 610. 特願 2002-057253 | 660. 特願 2002-185966 |
| 611. 特願 2002-057565 | 661. 特願 2002-187362 |
| 612. 特願 2002-057935 | 662. 特願 2002-187957 |
| 613. 特願 2002-057963 | 663. 特願 2002-188281 |
| 614. 特願 2002-066249 | 664. 特願 2002-189265 |
| 615. 特願 2002-070624 | 665. 特願 2002-194627 |
| 616. 特願 2002-070987 | 666. 特願 2002-197812 |
| 617. 特願 2002-071924 | 667. 特願 2002-201443 |
| 618. 特願 2002-074902 | 668. 特願 2002-201575 |
| 619. 特願 2002-078164 | 669. 特願 2002-202118 |
| 620. 特願 2002-081467 | 670. 特願 2002-205814 |
| 621. 特願 2002-081502 | 671. 特願 2002-205825 |
| 622. 特願 2002-083081 | 672. 特願 2002-217714 |
| 623. 特願 2002-084139 | 673. 特願 2002-221188 |
| 624. 特願 2002-085017 | 674. 特願 2002-225469 |
| 625. 特願 2002-087342 | 675. 特願 2002-225724 |
| 626. 特願 2002-094681 | 676. 特願 2002-226859 |
| 627. 特願 2002-095132 | 677. 特願 2002-227286 |
| 628. 特願 2002-095389 | 678. 特願 2002-229686 |
| 629. 特願 2002-100431 | 679. 特願 2002-230562 |
| 630. 特願 2002-106561 | 680. 特願 2002-235294 |
| 631. 特願 2002-119320 | 681. 特願 2002-235737 |
| 632. 特願 2002-120371 | 682. 特願 2002-236838 |
| 633. 特願 2002-123347 | 683. 特願 2002-237058 |
| 634. 特願 2002-128854 | 684. 特願 2002-237092 |
| 635. 特願 2002-133717 | 685. 特願 2002-248946 |
| 636. 特願 2002-133749 | 686. 特願 2002-253322 |
| 637. 特願 2002-134313 | 687. 特願 2002-253689 |
| 638. 特願 2002-141187 | 688. 特願 2002-253697 |
| 639. 特願 2002-141438 | 689. 特願 2002-254096 |
| 640. 特願 2002-142260 | 690. 特願 2002-257924 |
| 641. 特願 2002-149471 | 691. 特願 2002-260788 |
| 642. 特願 2002-149931 | 692. 特願 2002-261499 |
| 643. 特願 2002-150541 | 693. 特願 2002-264969 |
| 644. 特願 2002-154688 | 694. 特願 2002-267114 |
| 645. 特願 2002-154695 | 695. 特願 2002-268987 |
| 646. 特願 2002-154823 | 696. 特願 2002-270917 |
| 647. 特願 2002-158237 | 697. 特願 2002-271375 |
| 648. 特願 2002-158352 | 698. 特願 2002-271473 |
| 649. 特願 2002-160277 | 699. 特願 2002-273996 |
| 650. 特願 2002-162148 | 700. 特願 2002-274469 |

## 目録(8)

- |                    |                    |
|--------------------|--------------------|
| 701. 特願2002-276051 | 751. 特願2003-012738 |
| 702. 特願2002-282746 | 752. 特願2003-012774 |
| 703. 特願2002-286487 | 753. 特願2003-015968 |
| 704. 特願2002-289209 | 754. 特願2003-016044 |
| 705. 特願2002-295332 | 755. 特願2003-016940 |
| 706. 特願2002-296911 | 756. 特願2003-017397 |
| 707. 特願2002-299429 | 757. 特願2003-021499 |
| 708. 特願2002-301875 | 758. 特願2003-024347 |
| 709. 特願2002-303838 | 759. 特願2003-024620 |
| 710. 特願2002-312131 | 760. 特願2003-025277 |
| 711. 特願2002-320102 | 761. 特願2003-027647 |
| 712. 特願2002-320704 | 762. 特願2003-027648 |
| 713. 特願2002-325909 | 763. 特願2003-031882 |
| 714. 特願2002-325920 | 764. 特願2003-032932 |
| 715. 特願2002-332232 | 765. 特願2003-038206 |
| 716. 特願2002-339344 | 766. 特願2003-040642 |
| 717. 特願2002-339392 | 767. 特願2003-043961 |
| 718. 特願2002-339541 | 768. 特願2003-050153 |
| 719. 特願2002-339551 | 769. 特願2003-050446 |
| 720. 特願2002-341195 | 770. 特願2003-052520 |
| 721. 特願2002-343807 | 771. 特願2003-052602 |
| 722. 特願2002-344279 | 772. 特願2003-052613 |
| 723. 特願2002-345597 | 773. 特願2003-052877 |
| 724. 特願2002-347401 | 774. 特願2003-053023 |
| 725. 特願2002-348760 | 775. 特願2003-054182 |
| 726. 特願2002-349042 | 776. 特願2003-054798 |
| 727. 特願2002-354594 | 777. 特願2003-054799 |
| 728. 特願2002-357768 | 778. 特願2003-054846 |
| 729. 特願2002-357900 | 779. 特願2003-054847 |
| 730. 特願2002-358019 | 780. 特願2003-054848 |
| 731. 特願2002-358967 | 781. 特願2003-054849 |
| 732. 特願2002-360972 | 782. 特願2003-055452 |
| 733. 特願2002-360975 | 783. 特願2003-056628 |
| 734. 特願2002-368112 | 784. 特願2003-061426 |
| 735. 特願2002-376555 | 785. 特願2003-063532 |
| 736. 特願2002-376774 | 786. 特願2003-065013 |
| 737. 特願2002-376831 | 787. 特願2003-071028 |
| 738. 特願2002-379214 | 788. 特願2003-072979 |
| 739. 特願2002-380624 | 789. 特願2003-074168 |
| 740. 特願2002-381888 | 790. 特願2003-076107 |
| 741. 特願2002-382170 | 791. 特願2003-078999 |
| 742. 特願2002-383870 | 792. 特願2003-079598 |
| 743. 特願2002-521644 | 793. 特願2003-079613 |
| 744. 特願2002-532458 | 794. 特願2003-082466 |
| 745. 特願2002-548564 | 795. 特願2003-083318 |
| 746. 特願2002-548185 | 796. 特願2003-083433 |
| 747. 特願2002-570743 | 797. 特願2003-083480 |
| 748. 特願2003-003450 | 798. 特願2003-085193 |
| 749. 特願2003-012550 | 799. 特願2003-089026 |
| 750. 特願2003-012694 | 800. 特願2003-090331 |

## 目録(9)

801. 特願2003-091446	851. 特願2003-127135
802. 特願2003-092654	852. 特願2003-127150
803. 特願2003-093642	853. 特願2003-128818
804. 特願2003-094272	854. 特願2003-128897
805. 特願2003-094719	855. 特願2003-129347
806. 特願2003-095770	856. 特願2003-131313
807. 特願2003-095884	857. 特願2003-132280
808. 特願2003-095885	858. 特願2003-132605
809. 特願2003-095886	859. 特願2003-132606
810. 特願2003-095904	860. 特願2003-135591
811. 特願2003-097283	861. 特願2003-136445
812. 特願2003-097327	862. 特願2003-139397
813. 特願2003-101917	863. 特願2003-140684
814. 特願2003-104928	864. 特願2003-142303
815. 特願2003-105362	865. 特願2003-143932
816. 特願2003-107267	866. 特願2003-145221
817. 特願2003-107268	867. 特願2003-145390
818. 特願2003-107647	868. 特願2003-147820
819. 特願2003-107885	869. 特願2003-150690
820. 特願2003-109575	870. 特願2003-153014
821. 特願2003-115750	871. 特願2003-153015
822. 特願2003-115793	872. 特願2003-153016
823. 特願2003-115847	873. 特願2003-153985
824. 特願2003-115888	874. 特願2003-154009
825. 特願2003-116232	875. 特願2003-154841
826. 特願2003-116895	876. 特願2003-155397
827. 特願2003-118161	877. 特願2003-155407
828. 特願2003-118186	878. 特願2003-158017
829. 特願2003-119749	879. 特願2003-161005
830. 特願2003-119930	880. 特願2003-164126
831. 特願2003-120934	881. 特願2003-170051
832. 特願2003-121233	882. 特願2003-170324
833. 特願2003-121261	883. 特願2003-170325
834. 特願2003-121273	884. 特願2003-170326
835. 特願2003-121780	885. 特願2003-170327
836. 特願2003-122245	886. 特願2003-170328
837. 特願2003-123984	887. 特願2003-170329
838. 特願2003-124654	888. 特願2003-170330
839. 特願2003-124655	889. 特願2003-170573
840. 特願2003-124826	890. 特願2003-171576
841. 特願2003-124829	891. 特願2003-171619
842. 特願2003-124833	892. 特願2003-172898
843. 特願2003-124835	893. 特願2003-175819
844. 特願2003-125388	894. 特願2003-177298
845. 特願2003-125403	895. 特願2003-180198
846. 特願2003-125405	896. 特願2003-182958
847. 特願2003-127090	897. 特願2003-192763
848. 特願2003-127093	898. 特願2003-192775
849. 特願2003-127109	899. 特願2003-194837
850. 特願2003-127130	900. 特願2003-197229

## 目 録 (10)

- |                     |                     |
|---------------------|---------------------|
| 901. 特願 2003-198340 | 951. 特願 2003-338191 |
| 902. 特願 2003-204075 | 952. 特願 2003-339542 |
| 903. 特願 2003-205349 | 953. 特願 2003-340181 |
| 904. 特願 2003-205710 | 954. 特願 2003-342519 |
| 905. 特願 2003-206546 |                     |
| 906. 特願 2003-207698 |                     |
| 907. 特願 2003-207771 |                     |
| 908. 特願 2003-207772 |                     |
| 909. 特願 2003-207850 |                     |
| 910. 特願 2003-270049 |                     |
| 911. 特願 2003-271473 |                     |
| 912. 特願 2003-272421 |                     |
| 913. 特願 2003-275055 |                     |
| 914. 特願 2003-277958 |                     |
| 915. 特願 2003-279130 |                     |
| 916. 特願 2003-283972 |                     |
| 917. 特願 2003-284055 |                     |
| 918. 特願 2003-286640 |                     |
| 919. 特願 2003-289138 |                     |
| 920. 特願 2003-293912 |                     |
| 921. 特願 2003-296474 |                     |
| 922. 特願 2003-298558 |                     |
| 923. 特願 2003-299424 |                     |
| 924. 特願 2003-303979 |                     |
| 925. 特願 2003-304452 |                     |
| 926. 特願 2003-304453 |                     |
| 927. 特願 2003-305689 |                     |
| 928. 特願 2003-305844 |                     |
| 929. 特願 2003-306137 |                     |
| 930. 特願 2003-307564 |                     |
| 931. 特願 2003-313014 |                     |
| 932. 特願 2003-315355 |                     |
| 933. 特願 2003-318801 |                     |
| 934. 特願 2003-321497 |                     |
| 935. 特願 2003-322948 |                     |
| 936. 特願 2003-324974 |                     |
| 937. 特願 2003-326510 |                     |
| 938. 特願 2003-327645 |                     |
| 939. 特願 2003-327907 |                     |
| 940. 特願 2003-328600 |                     |
| 941. 特願 2003-328840 |                     |
| 942. 特願 2003-330418 |                     |
| 943. 特願 2003-330569 |                     |
| 944. 特願 2003-331848 |                     |
| 945. 特願 2003-332756 |                     |
| 946. 特願 2003-333798 |                     |
| 947. 特願 2003-333932 |                     |
| 948. 特願 2003-334036 |                     |
| 949. 特願 2003-334083 |                     |
| 950. 特願 2003-336365 |                     |

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-284055
受付番号	20308550910
書類名	出願人名義変更届（一般承継）
担当官	小松 清 1905
作成日	平成16年 3月26日

<認定情報・付加情報>

【提出された物件の記事】

【提出物件名】	委任状（代理権を証明する書面）	1
---------	-----------------	---

特願 2 0 0 3 - 2 8 4 0 5 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 6 7 9 2 ]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 2 8 日
[変更理由]	新規登録
住 所	埼玉県和光市広沢 2 番 1 号
氏 名	理化学研究所



特願 2 0 0 3 - 2 8 4 0 5 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 3 0 1 0 3 2 1 6 0 ]

1. 変更年月日 2 0 0 1 年 4 月 3 日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都渋谷区渋谷 3 - 1 8 - 4 渋谷 3 丁目ビル 7 F  
氏 名 株式会社ネクスト

特願 2 0 0 3 - 2 8 4 0 5 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 5 0 3 3 5 9 8 2 1 ]

1. 変更年月日	2 0 0 3 年 1 0 月 1 日
[変更理由]	新規登録
住 所	埼玉県和光市広沢 2 番 1 号
氏 名	独立行政法人理化学研究所

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox. .**